

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. N. Zöllner

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS VOM VITAMIN-K₁ AUF DIE
DURCH BENZBROMARON HERVORGERUFENE ERHÖHUNG DER
HARNSÄURECLEARANCE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Djawad Dadasch
aus IRAN

München 1976

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. N. Zöllner

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS VOM VITAMIN-K₁ AUF DIE
DURCH BENZBROMARON HERVORGERUFENE ERHÖHUNG DER
HARNSÄURECLEARANCE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Djawad Dadasch
aus IRAN

München 1976

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. N. Zöllner
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. W. Gröbner
Dekan:	Professor Dr. W. Spann

Tag der Doktor-Prüfung: 18.5.1976



INHALTVERZEICHNIS

	Seiten
A. Einleitung und Problematik	5
B. Methodik	7
I. Versuchsanordnung	7
II. Vorbereitung der Versuchsperson	8
III. Gewinnung des Untersuchungsmaterials	9
a) Gewinnung des Blutes	9
b) Gewinnung des Urins	9
c) Applikation von Benzbromaron und Konaktion	10
IV. Die quantitative enzymatische Harnsäurebestimmung	10
V. Modifikation dieser Methode nach Zöllner	11
VI. Lösungen	12
VII. Die Analyse	13
1. Glycinpufferverdünnung	13
2. Uricaseverdünnung	13
3. Serumverdünnung	14
4. Urinverdünnung	14
5. Photometrie	15
a) Bestimmung der Eigenextinktion des Enzyms	15
b) Bestimmung des Extinktionsabfalles im Serum	15
6. Berechnung des Harnsäuregehaltes in mg%	17
7. Berechnung der Harnsäureclearance	18
C. Ergebnisse	39
D. Diskussion	41
E. Zusammenfassung	48

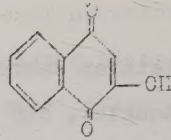
A. EINLEITUNG + PROBLEMATIK

Es wurde in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten öfter beobachtet, daß die Einleitung einer Antikoagulantientherapie mit Vitamin-K-Antagonisten zur Senkung des Serumharnsäurespiegels und Anstieg der Harnsäureclearance führt.

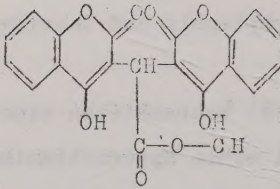
Sougin-Mibashan und Horwitz (18) beobachteten eine Senkung der Serumharnsäure bei einem Hyperurikämiker nach Einleitung einer Antikoagulantientherapie mit Äthylbiscumacetat (Tromexan^R). Durch weitere Überprüfung des Äthylbiscumacetats stellte man fest, die orale Applikation von 1,2 bis 1,8 g Äthylbiscumacetat zu einem ausgeprägten Anstieg der Harnsäureclearance und einer Senkung des Serumharnsäurespiegels führt.

Über die gleiche Beobachtung berichteten Hansen und Holten sowie Dreyfuss und Czaczkes (5,4) bei Medikation von Bishydroxycumarin (Dicumarol^R).

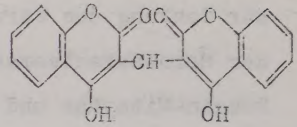
Daß auch einige Indandionderivate als Vitamin-K-Antagonisten die Harnsäureausscheidung steigern, geht aus der Arbeit von Pasero und Masini (10,11) hervor.



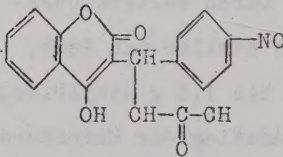
Vitamin K



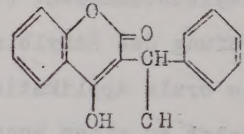
Äthylbiscumaracetat



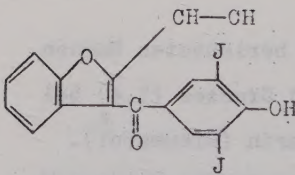
Bishydroxycumarin



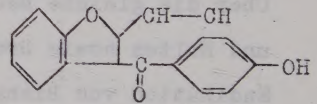
Acenocumarol



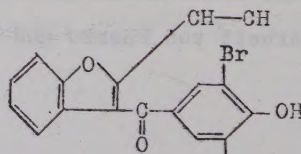
Phenprocumarol



Benziodaron



Benzaron



Benzbromaron

Schließlich berichteten Kusus (6) und Pasero (10,11) über eine gesteigerte Harnsäureclearance beim Vitamin-K-Mangel des Verschlußikterus.

Da die erwähnten Verbindungen strukturell mit einigen Benzofuranderivaten Ähnlichkeiten aufweisen, (Formel-schema 1) wurde bei dieser Arbeit versucht, die Frage zu klären, ob Vitamin-K₁ (Konakion)^R die urikosurische Wirkung von 2-Äthyl-3-(4-hydroxyl-3,5-dibrom-benzoyl)-benzofuran (Benzbromaron) aufzuheben vermag.

B.METHODIK

I.VERSUCHSANORDNUNG

Um den Einfluß von Vitamin-K auf die urikosurische Wirkung von Benzbromaron feststellen zu können, ist es erforderlich zuerst die Harnsäureclearance unter der Einwirkung von Benzbromaron zu bestimmen. Somit wurden bei jeder Versuchsperson über einen Zeitraum von 8 bis 9 Stunden halbstündlich Harnsäure-Clearance-Bestimmungen nach der Einnahme von

Benzbromaron durchgeführt. Bei derselben Versuchsperson wurden unter den gleichen Bedingungen wie oben wiederholt Harnsäure-Clearance-Bestimmungen vorgenommen, wobei jedoch nach der Einnahme von Benzbromaron Vitamin-K₁ (Konaktion)^R intravenös injiziert wurde.

II. VORBEREITUNG DER VERSUCHSPERSON

Der nüchternen Versuchsperson wurden 2,5 bis 3 l Brombeerblätterttee innerhalb von ca. 15 Minuten verabreicht. Im allgemeinen betrug die Zeitspanne zwischen der Einnahme des Tees und der Miktion ca. 1 Stunde. Nach Vollständiger Entleerung der Blase erfolgte die erneute Verabreichung von 250 bis 300 ml Brombeerblätterttee sowie gleichzeitiges Anlegen einer 5% Lävulose-Infusionslösung, um den durch die Perspiratio insensibilis hervorgerufenen Flüssigkeitsverlust auszugleichen und laufend Blut abnehmen zu können.

III. GEWINNUNG DES UNTERSUCHUNGSMATERIALS

a) Gewinnung des Blutes

Das Blut wurde von der Infusionsstelle aus der vena cubiti gewonnen und anschließend zentrifugiert. Das gewonnene Serum wurde bei -20 C eingefroren. Insgesamt erfolgten 16 Blutentnahmen innerhalb von 8 Stunden mit den zeitlichen Abständen von jeweils 1/2 Stunde, wobei das Blut jeweils in der Mitte einer Urinsammelperiode abgenommen wurde.

b) Gewinnung des Urins

1/2 Stunde nach dem Anlegen der Lävulose-Infusionslösung wurde die erste Urinprobe gewonnen. Nach der Abmessung der Urinmenge wurde der Urin sorgfältig umgerührt und davon eine Probe von etwa 5 ml entnommen. Insgesamt wurden innerhalb von 8 Stunden 16 Urinportionen gewonnen.

Gleich nach der Gewinnung des Urins wurde die Versuchsperson aufgefordert, die gleiche Menge des Urins in Form von Brombeerblätterttee zu trinken, damit die gewonnene Urinmenge pro Sammelperiode möglichst konstant bleibt. Die Blutentnahmen

erfolgen jeweils in der Mitte jeder Sammelperiode, bzw. die erste Blutentnahme erfolgte 15 Minuten und die erste Uringewinnung 30 Minuten nach dem Anlegen der Lävulose-Infusion-Lösung.

c) Applikation von Benzbromaron und Konakion

Gleich nach der Gewinnung von 4 Urinproben nahm die Versuchsperson 100 mg Benzbromaron ein. Es wurde ihr dann zweimal Konakion von je 25 mg im zeitlichen Abstand von 1 1/2 bzw. 3 Stunden nach Benzbromarongabe intravenös appliziert. Bei einer Versuchsperson erfolgte die erste Applikation von Konakion gleich nach der Einnahme von Benzbromaron.

IV. DIE QUANTITATIVE ENZYMATISCHE HARNSÄURE-
BESTIMMUNG

Die enzymatische Methode nach Praetorius und Paulsen (25) zur quantitativen Harnsäurebestimmung ist leichter durchführbar und liefert genauere Ergebnisse als alle anderen Methoden, die meist auf der Reduktion von Phosphorwolframsäure beruhen.

Bei dieser Methode wird die Harnsäure durch das Enzym Uricase zu Allantoin abgebaut, wobei die Harnsäure bei der Wellenlänge von 293 nm ein Absorptionsmaximum besitzt, während Allantoin diese Wellenlänge nicht zu absorbieren vermag. Da die Harnsäurekonzentration der Extinktionsabnahme proportional ist, läßt sich die Harnsäurekonzentration aus den Extinktionsmessungen bestimmen.

V. MODIFIKATION DIESER METHODE NACH ZÖLLNER

Die Methode nach Praetorius und Poulsen (25) kann heute als Standardmethode angesehen werden. Die einfache Modifikation dieser Methode nach Zöllner verringert ohne Einbuße an Genauigkeit den Zeitaufwand stark, ist daher für die klinisch-chemische Routine besser geeignet.

Die Harnsäure wird durch die Einwirkung von Uricase in Allantoin umgewandelt und damit verschwindet gleichzeitig die typische Absorptionsbande bei 293 nm. Dieser Extinktionsabfall beträgt bei Verwendung des angegebenen Glycinpuffers 0,0745 für eine Harnsäurekonzentration von $\mu\text{g/ml}$ und eine Schichtdicke von 1 cm.

VI. LÖSUNGEN

Die Glycin-Pufferlösung mit einer Konzentration von $\frac{2}{3}$ Mol/l, die zur Analyse verwendet wird, wird wie folgt hergestellt:

25,0 g kristallines Glycin wird in 200 ml destilliertem Wasser aufgelöst; nach der Zugabe von 110 ml NaOH wird sie mit dem destillierten Wasser auf 500 ml aufgefüllt.

Da das Maximum der enzymatischen Wirksamkeit bei einem pH-Wert von 9,3 liegt und die Geschwindigkeit der Harnsäurespaltung mit der Harnsäure- und Enzymkonzentration wächst und vom pH-Wert abhängig ist, ist es empfehlenswert, den pH-Wert der Glycin-Pufferlösung an einer Glaselektrode zu kontrollieren und bei der Abweichung des pH-Wertes von 9,3 durch die Zugabe von Salzsäure bzw. Natriumhydroxyd auf den gewünschten pH-Wert zu bringen.

Der Glycin-Pufferlösung wird Chloroform zugesetzt und im Kühltank aufbewahrt, damit eine bakterielle Zersetzung vermieden wird.

VII. DIE ANALYSE

Folgende Lösungen müssen zunächst fertiggestellt werden:

1. Glycinpufferverdünnung

Glycin-Pufferlösung mit dem eingestellten pH-Wert von 9,3 wird mit aqua destillata auf 1:10 verdünnt. Innerhalb einer Bestimmungsreihe muss die gleiche Verdünnung verwendet werden.

2. Uricaseverdünnung

Uricase Löwens (früher Uricase Leo) ist in Ampullen erhältlich. Der Inhalt einer Ampulle wird mit 0,25 ml verdünntem Glycinpuffer aufgelöst. Die Ampulle wird mit dem Tesafilm verschlossen und 15 Minuten stehen gelassen. Diese Lösung wird dann mit dem verdünnten Glycinpuffer auf 1:100 bzw.

1:200 (je nach der Aktivität der Uricase) weiter verdünnt. Zu diesem Zweck pipettiert man die gelöste Uricase in ein 25 bzw. 50 ml

Messkölbchen und füllt es mit der verdünnten Glycinpufferlösung bis zur Marke auf.

3. Serumverdünnung

Das Serum wird mit der verdünnten Glycin-Pufferlösung auf 1:25 verdünnt; dazu wird 1 ml Serum in ein 25 ml Messkölbchen pipettiert und mit der verdünnten Glycin-Pufferlösung bis zur Marke aufgefüllt. Da die Durchführung einer Bestimmungsreihe manchmal zwei- oder sogar dreimal wiederholt werden muß, kann auch 0,4 ml Serum auf 10 ml Glycin-Pufferlösung verdünnt werden.

4. Urinverdünnung

Es wird je nach der Harnsäurekonzentration im Urin 0,1 bzw. 0,2 ml Urin auf 25 ml mit der verdünnten Glycin-Pufferlösung verdünnt. Im weiteren wird wie für Serum verfahren. Bei der Berechnung wird die stärkere Verdünnung entsprechend berücksichtigt, d.h. die höhere Verdünnung des Urins wegen der höheren Harnsäure-

konzentration im Urin als im Serum, muß bei der Berechnung der Harnsäurekonzentration aus der Extinktionsabnahme berücksichtigt werden.

5. Photometrie

Die photometrische Bestimmung wird folgendermaßen durchgeführt.

a) Bestimmung der Eigenextinktion des Enzyms.

Um die Eigenextinktion des Enzyms ohne Harnsäurezusatz bestimmen zu können, pipettiert man mit der Auslaufpipette:

1. In ein Reagenzglas jeweils 3 ml der verdünnten Glycin-Pufferlösung.
2. In ein Reagenzglas jeweils 2 ml der verdünnten Glycin-Pufferlösung + 1 ml der verdünnten Uricase.

b) Bestimmung des Extinktionsabfalles im Serum bzw. im Urin.

3. In ein Reagenzglas jeweils 2 ml des verdünnten Serums bzw. des verdünnten Urins + 1 ml der verdünnten Glycin-Pufferlösung.

4. In ein Reagenzglas jeweils 2 ml des verdünnten Serums bzw. des verdünnten Urins + 1 ml der verdünnten Uricase.

Es werden jeweils Dreifachbestimmungen durchgeführt.

Der Inhalt der Reagenzgläser wird gut durchgeschüttelt und 60 bis 70 Minuten stehengelassen, damit die Reaktion, d.h. die Umwandlung der Harnsäure in Allantoin vollständig ablaufen kann. Danach photometriert man bei der Wellenlänge von 293 nm am Spektralphotometer. Die verwendeten Quarzküvetten haben eine Schichtdicke von 10 mm; sie werden vorher sorgfältig für einige Minuten in konzentrierte Schwefelsäure gegeben, dann mit aqua destillata gewaschen und mit Stickstoffgas getrocknet.

Danach wird der Inhalt der Reagenzgläser getrennt in die Quarzküvetten gegossen, die Extinktionsdifferenz gegeneinander abgemessen.

Um die Eigenextinktion der Uricase zu bestimmen, wird die Probe 2 gegen 1 und zur Bestimmung der Extinktion der umgesetzten Harnsäure die Probe 3 gegen 4 abgelesen, wobei man die Proben 1 und 4 als Nullwert nimmt.

Die Eigenextinktion darf nicht kleiner als 0,011 und nicht grösser als 0,018 sein.

Die Ablesung einer Probe soll nach 10 Minuten wiederholt werden, um festzustellen, ob die Uricase-Reaktion abgeschlossen ist; die Extinktion darf sich in diesem Zeitintervall nicht geändert haben.

6. Berechnung des Harnsäuregehaltes in mg%

Die Harnsäurekonzentration in mg% wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Harnsäuregehalt} = \frac{(E_F + E_{HS}) \cdot 100}{\text{mg\%}} \quad (26)$$

E_F = Eigenextinktion

E_{HS} = Extinktion der umgesetzten Harnsäure

7. Berechnung der Harnsäure-Clearance

Die Harnsäure-Clearance wird nach der bekannten Clearance-Formel berechnet und auf die Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ bezogen.

$$C = \frac{V_u \cdot C_u}{C_s}$$

C = Clearance in ml/min.

V_u = Das Ausgeschiedene Urinvolumen/min.

C_u = %-Harnsäurekonzentration im Urin

C_s = %-Harnsäurekonzentration im Serum

Benzbromarongabe
100 mg

100 mg

↓

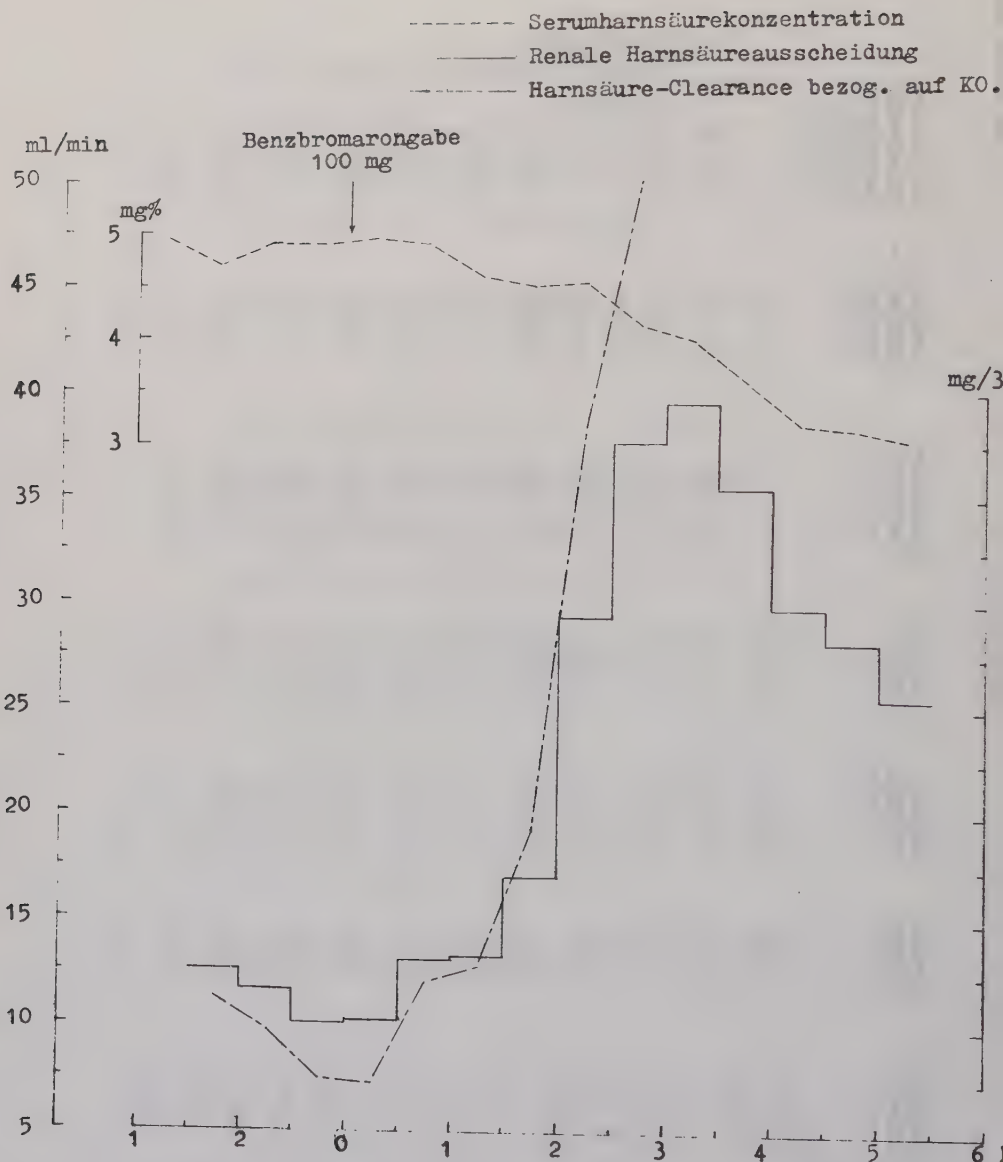
Harnsäure-
Clearance
bezog. auf
KO.1,73 m
ml/minUrin-
harnsäure-
menge
mg/30Harnsäure-
Clearance
ml/minUrin-
harnsäure
mg%Urin-
volumen
ml/minUrin-
volumen
ml/30Serum-
harnsäure
mg%

Zeit

1/2 Std.

1	4,95	460	15,33	11,05		50,65	11,38
2	4,70	540	18,00	2,75	10,51	15,25	
3	4,90	500	16,66	2,65	9,00	13,25	9,73
4	4,90	390	13,00	2,60	6,89	10,14	7,45
5	4,95	380	12,66	2,75	7,03	10,45	7,29
6	4,90	590	19,66	2,75	11,00	16,22	12,00
7	4,60	620	20,66	2,65	11,90	16,43	12,87
8	4,50	420	14,00	5,70	17,72	23,94	19,18
9	4,55	440	14,66	11,10	35,70	48,84	38,60
10	4,15	300	10,00	21,75	52,30	65,25	56,50
11	4,00	240	8,00	28,75	57,40	69,00	62,00
12	3,60	450	15,00	13,70	57,00	61,65	61,60
13	3,20	420	14,00	11,80	51,60	49,56	55,80
14	3,15	305	10,16	15,15	54,88	46,21	59,40
15	3,05	395	13,16	10,35	44,70	40,88	48,30

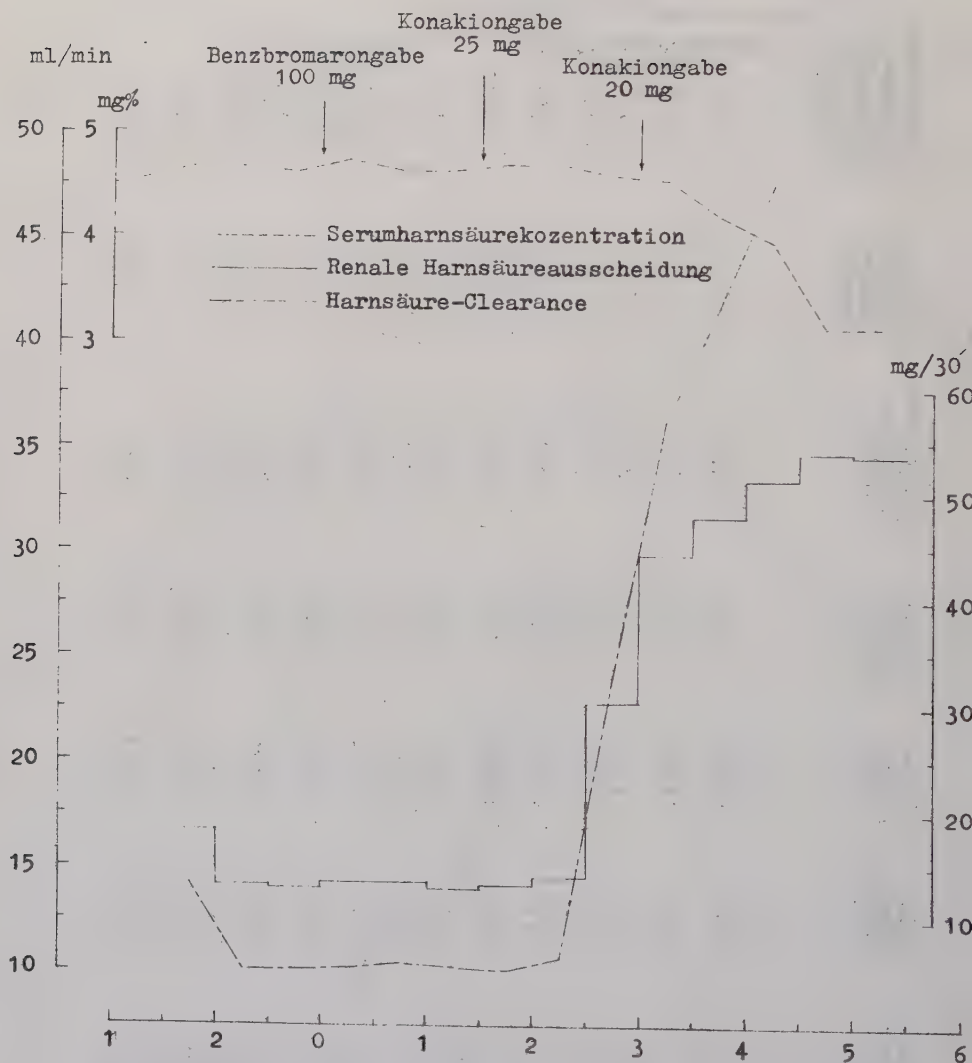
KURVE 1a



Serumharnsäurespiegel, renale Harnsäureausscheidung und Harnsäure-Clearance nach einmaliger Gabe von 100 mg Benzbromaronum bei einer gesunden Versuchsperson (K.S.)

Zeit	Serum- harnsäure mg%	Urin- volumen ml/30'	Urin- volumen ml/min	Urin- harnsäure mg%	Harnsäure- Clearance ml/min	Urin- harnsäure- menge mg/30	Harnsäure- Clearance bezog. auf KO ₂ , 1,73 m ² ml/min	Konakiongabe	
								Benzbromarongabe 25 mg	Konakiongabe 20 mg
1/2 Std.									
1	4,55	280	9,33						
2	4,65	540	18,00	3,45	13,32	18,63	14,31	10,18	10,88
3	4,65	440	14,66	3,00	9,46	13,20	10,13	10,22	24,10
4	4,60	420	14,00	3,10	9,44	13,02	10,29	10,18	36,20
5	4,70	450	15,00	3,00	9,58	13,50	10,43	10,22	41,45
6	4,60	440	14,66	3,05	9,72	13,42	10,22	10,18	47,25
7	4,60	470	15,66	2,80	9,53	13,16	10,22	10,18	62,10
8	4,65	330	11,00	4,00	9,47	13,20	10,22	10,18	62,00
9	4,65	280	9,33	5,05	10,12	14,14	10,22	10,18	
10	4,55	340	11,33	9,00	22,43	30,60	10,22	10,18	
11	4,50	140	4,66	32,50	33,70	44,50	10,22	10,18	
12	4,15	200	6,66	24,05	38,60	48,10	10,22	10,18	
13	3,90	380	12,66	13,55	44,00	51,49	10,22	10,18	
14	3,10	300	10,00	17,95	57,85	54,00	10,22	10,18	
15	3,10	335	11,16	16,05	57,70	53,78	10,22	10,18	

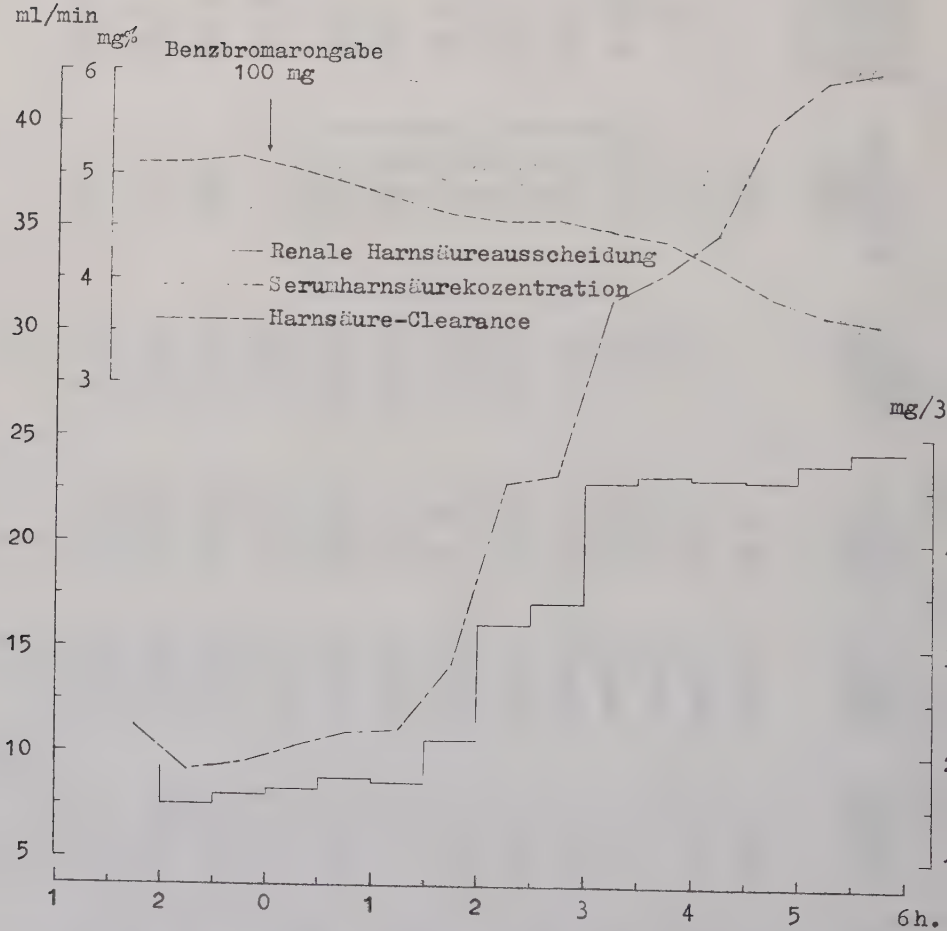
KURVE 1b



Serumharnsäurespiegel, renale Harnsäureausscheidung und Harnsäure-Clearance bei gleicher Versuchsperson nach einmaliger Gabe von 100 mg Benzbromaron sowie zweimaliger Gabe von jeweils 25 und 20 mg Konakion (K.S.).

Zeit	Serum- harnsäure mg%	Urin- volumen ml/30'	Urin- volumen ml/min	Urin- harnsäure mg%	Harnsäure- Clearance ml/min	Urin- harnsäure- menge mg/30'	Harnsäure- Clearance bezog.auf, KO ₂ 1,73 m ml/min	Benzbromarongabe	
								100 mg	100 mg
1/2 Std.									
1	5,50	380	12,66	14,35		54,53		11,12	
2	5,10	460	15,33	4,00	12,02	18,40		9,18	
3	5,10	415	13,83	3,65	9,91	15,15		9,54	
4	5,15	430	14,33	3,70	10,30	15,91		10,29	
5	5,05	415	13,83	4,05	11,10	16,60		11,04	
6	4,90	480	16,00	3,65	11,92	17,52		11,15	
7	4,75	490	16,33	3,50	12,03	17,15		14,20	
8	4,60	420	14,00	5,05	15,35	21,21		22,75	
9	4,55	435	14,50	7,40	24,60	32,19		23,05	
10	4,55	380	12,66	8,95	24,92	34,20		31,70	
11	4,45	423	14,10	10,80	34,21	45,68		32,80	
12	4,35	400	13,33	11,55	35,42	46,20		34,55	
13	4,10	290	9,66	15,85	37,30	45,96		39,80	
14	3,80	205	9,50	16,10	40,30	45,88		41,80	
15	3,65	315	10,50	15,70	45,20	47,45		42,20	
16	3,55	370	12,33	13,10	45,60	48,47			

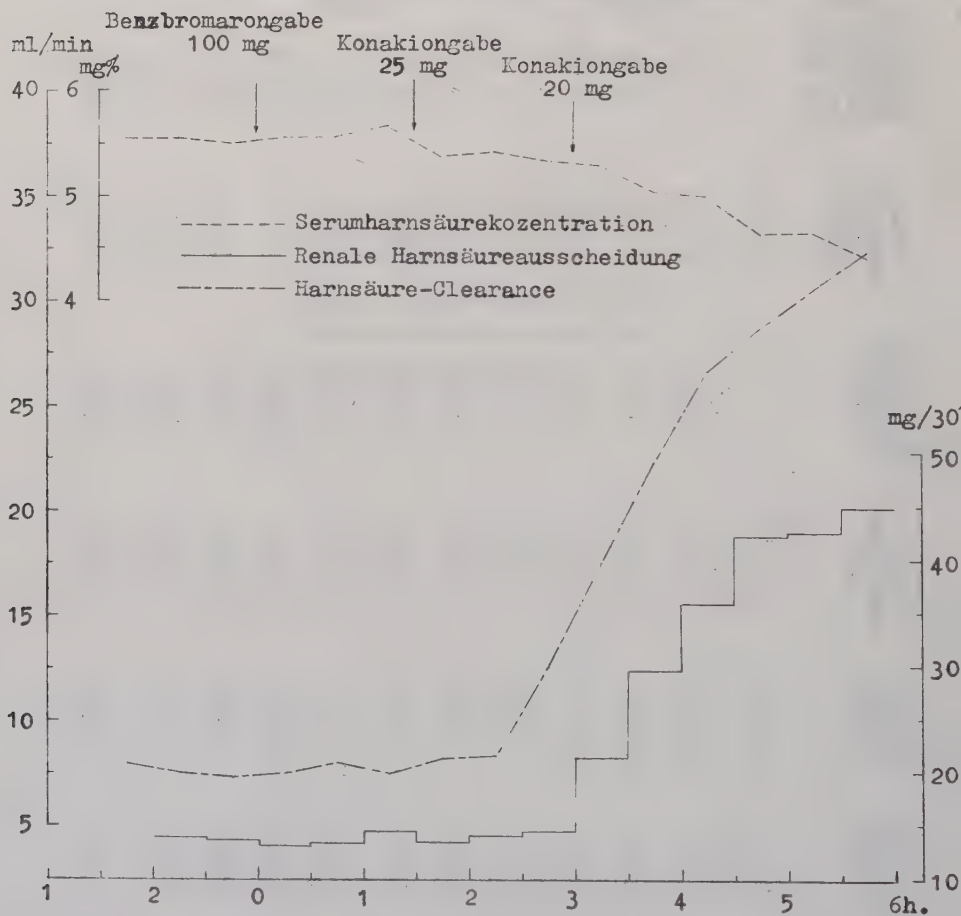
KURVE 2a



Serumharnsäurespiegel, renale Harnsäureausscheidung und Harnsäure-Clearance nach einmaliger Gabe von 100 mg Benzbromaron bei einer gesunden Versuchsperson (H-J. M.).

Zeit	Serum- harnsäure mg%	Urin- volumen ml/30'	Urin- volumen ml/min	Urin- harnsäure mg%	Harnsäure- Clearance ml/min	Urin- harnsäure menge, mg/30	Harnsäure- Clearance bezog. auf, K0.1,73 m ² ml/min	Konakiongabe	
								Benzbromarongabe	Konakiongabe
1/2 Std.								100 mg	25 mg
1	5,50	670	22,33	8,25		55,25		7,91	7,40
2	5,55	425	14,18	3,45	8,55	13,77		7,60	8,21
3	5,55	375	12,50	3,65	8,22	13,70		7,24	8,28
4	5,50	340	11,33	3,90	7,87	13,26		7,41	12,55
5	5,55	355	11,83	3,80	8,11	13,50		8,11	17,41
6	5,55	400	13,33	3,65	8,76	14,60		7,40	22,15
7	5,65	385	12,83	3,50	8,00	13,48		8,21	26,55
8	5,35	500	16,66	2,85	8,88	14,25		8,28	28,45
9	5,40	420	14,00	3,45	8,95	14,50		12,55	30,30
10	5,30	375	12,50	5,75	13,56	21,55		17,41	32,00
11	5,25	378	12,60	7,85	18,83	29,70		22,15	
12	5,00	370	12,33	9,70	23,95	35,90		26,55	
13	4,95	385	12,83	11,05	28,70	42,50		28,45	
14	4,60	330	11,00	12,85	30,75	42,40		30,30	
15	4,60	370	12,33	12,20	32,70	45,15		32,00	
16	4,35	420	14,00	10,70	34,60	44,98			

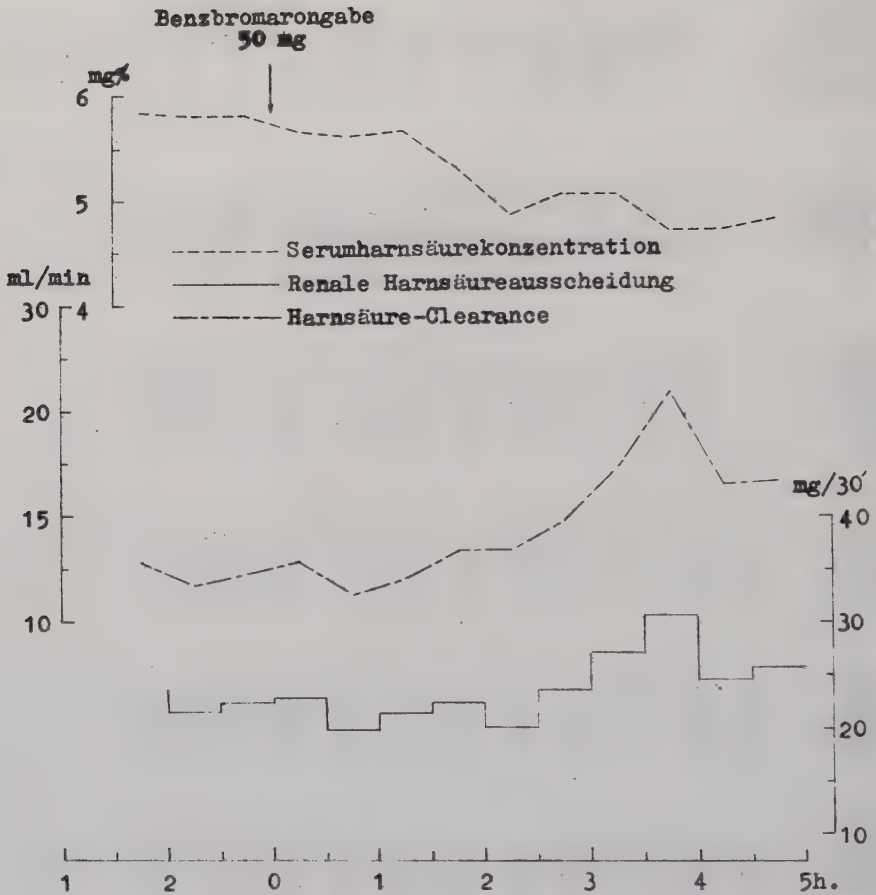
KURVE 2b



Serumharnsäurespiegel, renale Harnsäureausscheidung und Harnsäure-Clearance bei gleicher Versuchsperson nach einmaliger Gabe von 100 mg Benzbromaron sowie zweimaliger Gabe von jeweils 25 und 20 mg Konaktion (H-J. M.).

Zeit 1/2 Std.	Serum- harnsäure mg%	Urin- volumen ml/30'	Urin- volumen ml/min	Urin- harnsäure mg%	Harnsäure- Clearance ml/min	Urin- harnsäure- menge mg/30'	Harnsäure- Clearance bezog. auf K0.1,73 m ml/min	
								Benzbromarongabe
1	5,70	420	14,00	17,05				
2	5,85	290	9,66	8,10	13,37	23,49	12,80	
3	5,80	280	9,33	7,65	12,30	21,42	11,80	50 mg
4	5,80	300	10,00	7,40	12,75	22,20	12,20	
5	5,65	320	10,66	7,10	13,40	22,72	12,82	
6	5,60	280	9,33	7,05	11,73	19,74	11,24	
7	5,65	305	10,16	7,00	12,60	21,35	12,08	
8	5,30	320	10,66	6,95	13,97	22,24	13,38	
9	4,85	300	10,00	6,65	14,00	19,95	13,30	
10	5,05	330	11,00	7,10	15,46	23,43	14,80	
11	5,10	390	13,00	7,00	18,02	27,30	17,27	
12	4,70	450	15,00	6,80	21,70	30,60	20,80	
13	4,70	400	13,33	6,10	17,25	24,40	16,51	
14	4,80	410	13,66	6,25	17,37	25,62	16,60	

KURVE 3a



Serumharnsäurespiegel, renale Harnsäureausscheidung und Harnsäure-Clearance nach einmaliger Gabe von 50 mg Benzbromaron bei einer Versuchsperson (F. H.).

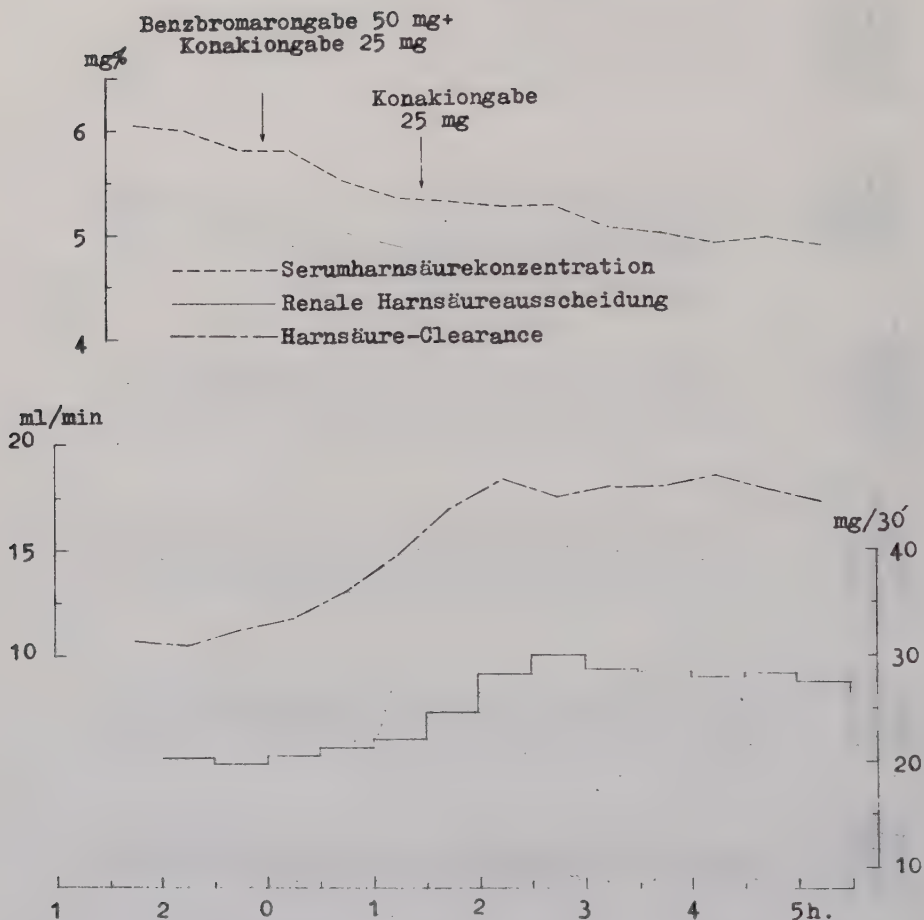
TABELLE 3b

Zeit		Serum- harnsäure mg%	Urin- volumen ml/30'	Urin- volumen ml/min	Urin- harnsäure mg%	Harnsäure- Clearance ml/min	Urin- harnsäure- menge mg/30'	Harnsäure- Clearance bezog. auf KO.1,73 m ² ml/min
1/2 Std.								
1	6,00		140	4,66				
2	6,05		270	9,00	7,55	11,22	20,40	10,77
3	6,00		305	10,17	6,50	11,00	19,81	10,55
4	5,80		315	10,50	6,55	11,85	20,63	11,37
5	5,80		350	11,66	6,10	12,25	21,35	11,76
6	5,50		340	11,33	6,55	13,50	22,27	12,96
7	5,35		320	10,66	7,70	15,33	24,64	14,72
8	5,30		300	10,00	9,40	17,70	28,20	17,09
9	5,25		300	10,00	10,00	19,10	30,00	18,32
10	5,25		260	8,66	11,00	18,15	28,60	17,41
11	5,05		240	8,00	11,83	18,75	28,39	18,00
12	5,00		225	7,50	12,45	18,70	28,01	17,95
13	4,90		225	7,50	12,55	19,20	28,23	18,42
14	4,95		250	8,33	11,00	18,51	27,50	17,78
15	4,85		270	9,00	9,75	18,10	26,32	17,38

Benzbromarongabe 50 mg+
Konakiongabe 25 mg

Konakiongabe 25 mg

KURVE 3b

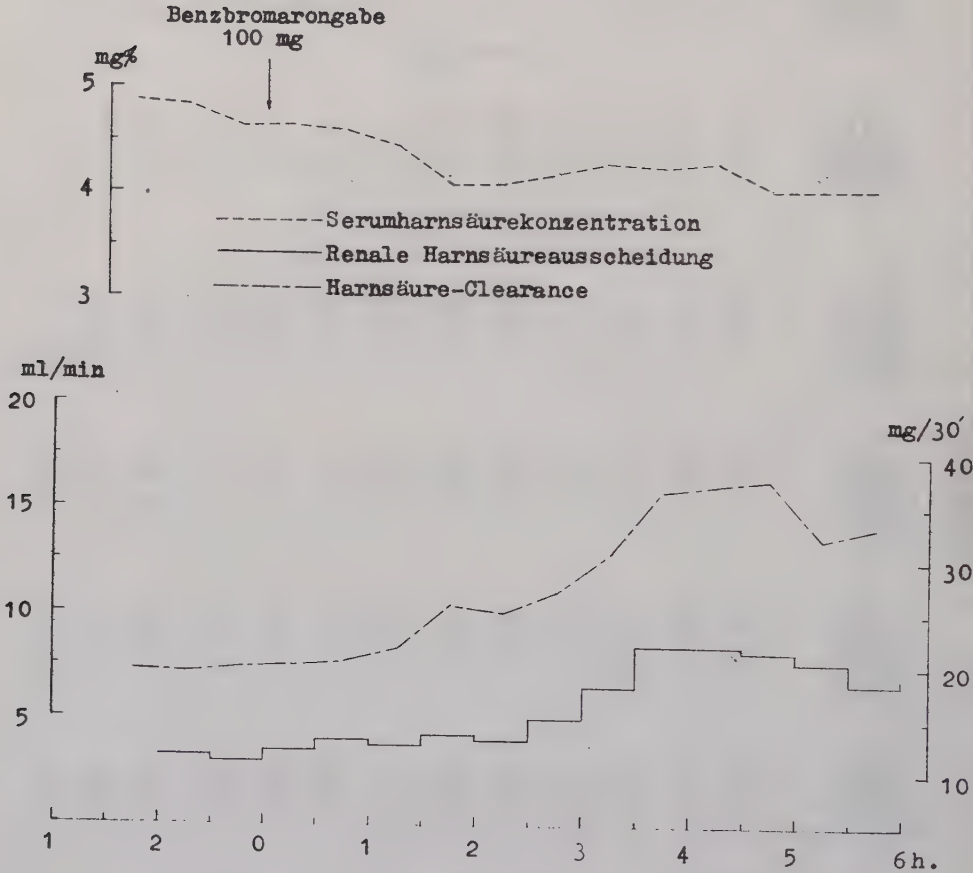


Serumharnsäurespiegel, renale Harnsäureausscheidung und Harnsäure-Clearance bei gleicher Versuchsperson nach einmaliger Gabe von 50 mg Benzbromaron sowie zweimaliger Gabe von jeweils 25 mg Konakion, wobei die erste Konakiongabe gleichzeitig mit der von Benzbromaron erfolgte (F. H.).

TABELLE 4a

Zeit 1/2 Std.	Serum- harnsäure mg%	Urin- volumen ml/30	Urin- volumen ml/min	Urin- harnsäure mg%	Harnsäure- Clearance ml/min	Urin- harnsäure- menge mg/30	Harnsäure- Clearance bezog. auf KO ₂ 1,73 m ml/min	Benzbromarongabe 100 mg
1	4,90	490	16,32	2,10	7,00	10,29	6,33	
2	4,85	560	18,67	2,05	7,90	11,48	7,15	
3	4,80	570	19,00	2,00	7,91	11,40	7,16	
4	4,60	535	17,82	2,10	8,14	11,24	7,36	
5	4,60	540	18,00	2,15	8,41	11,57	7,61	
6	4,55	530	17,65	2,15	8,34	12,80	7,55	
7	4,40	590	19,67	2,10	9,38	12,40	8,49	
8	4,05	340	11,32	4,10	11,45	13,74	10,37	
9	4,05	310	10,32	4,30	10,95	13,33	9,93	
10	4,15	355	11,82	4,25	12,11	15,08	10,98	
11	4,25	300	10,00	6,00	14,11	18,00	12,79	
12	4,20	360	12,00	6,10	17,46	21,96	15,81	
13	4,25	510	17,00	4,35	17,40	22,18	15,86	
14	4,00	140	4,67	15,30	17,36	21,42	16,20	
15	4,00	330	11,00	6,15	16,91	20,29	13,30	
16	4,00	350	11,67	5,30	15,44	18,55	14,00	

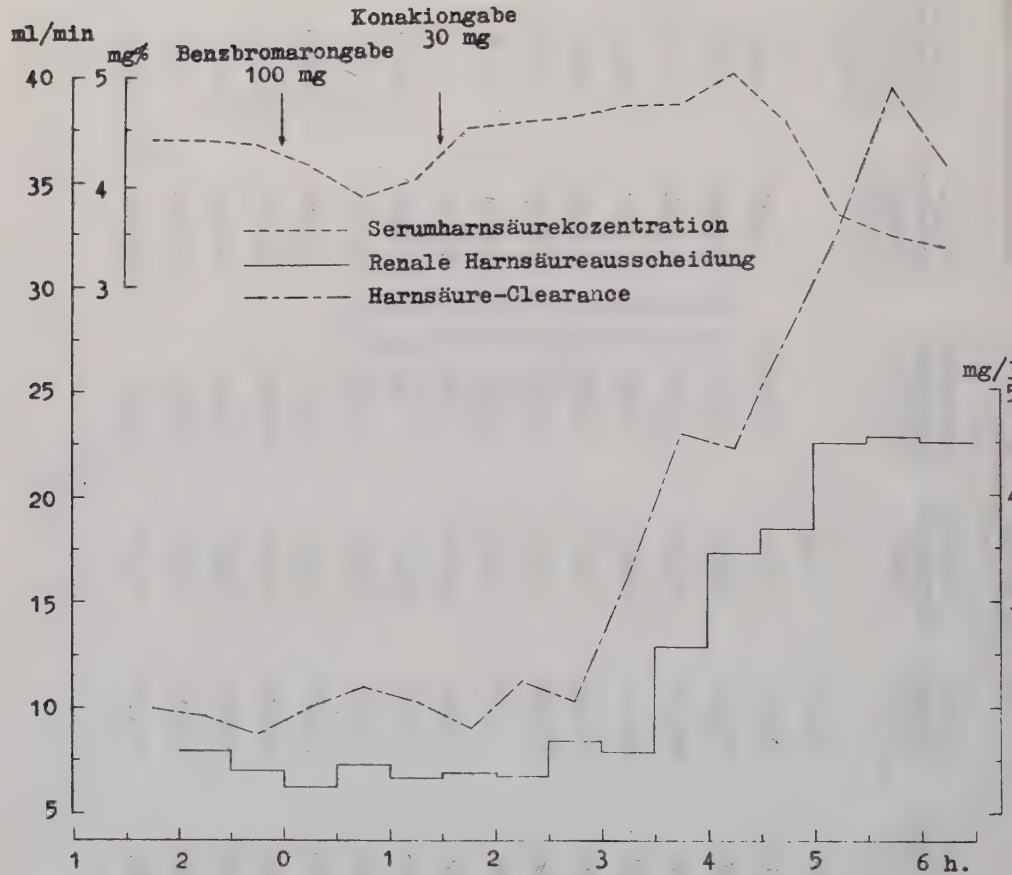
KURVE 4a



Serumharnsäurespiegel, renale Harnsäureausscheidung und Harnsäure-Clearance nach einmaliger Gabe von 100 mg Benzbromaron bei einer gesunden Versuchsperson (K. H.).

Zeit 1/2 Std.	Serum- harnsäure mg%	Urin- volumen ml/30	Urin- volumen ml/min	Urin- harnsäure mg%	Harnsäure- Clearance ml/min	Urin- harnsäure- menge mg/30	Harnsäure- Clearance bezog. auf, KO ₂ , 73 m ml/min	Konakiongabe	
								Benzbromarongabe 100 mg	30 mg
1	4,00	320	10,66	15,90	11,97	15,81	10,08		
2	4,40	510	17,00	3,10	10,63	14,04	9,62		
3	4,40	520	17,32	2,70	9,70	12,65	8,77		
4	4,35	460	15,31	2,75	11,70	14,57	10,06		
5	4,15	470	15,67	3,10	12,09	13,40	10,93		
6	3,85	340	11,32	4,00	11,21	13,45	10,15		
7	4,00	390	13,00	3,45	9,89	13,34	8,95		
8	4,50	290	9,67	4,60	12,29	16,75	11,12		
9	4,55	250	8,34	6,70	11,39	15,70	10,30		
10	4,60	65	2,17	24,15	18,28	25,73	16,54		
11	4,70	155	5,17	16,60	25,16	34,69	22,90		
12	4,60	375	12,50	9,25	24,53	36,80	22,22		
13	5,00	330	11,00	11,15	30,39	45,23	27,75		
14	4,55	415	13,82	10,90	41,60	45,58	37,62		
15	3,65	430	14,32	10,60	43,48	45,04	39,32		
16	3,45	385	12,82	11,70					

KURVE 4b

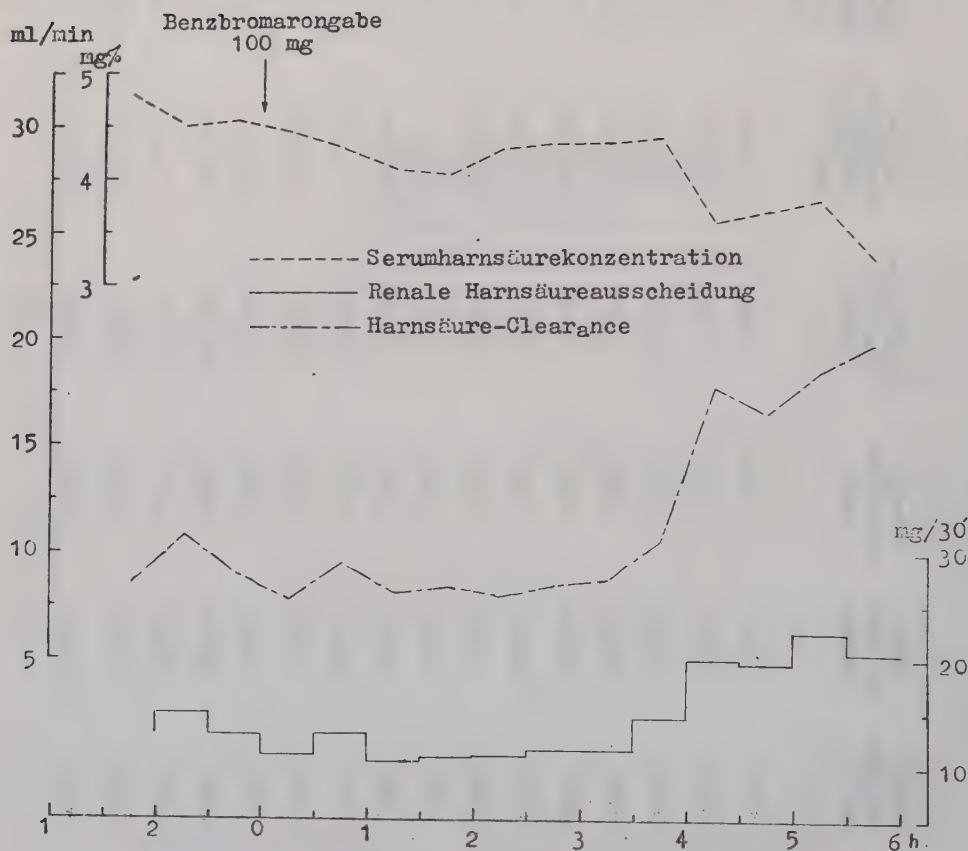


Serumharnsäurespiegel, renale Harnsäureausscheidung und Harnsäure-Clearance bei gleicher Versuchsperson nach einmaliger Gabe von 100 mg Benzbromaron sowie 30 mg Konakion (K. H.).

TABELLE 5a

Zeit	Serum- harnsäure mg%	Urin- volumen ml/30'	Urin- volumen ml/min	Urin- harnsäure mg%	Harnsäure- Clearance ml/min	Urin- harnsäure- menge mg/30'	Harnsäure- Clearance bezog. auf KO ₂ 1,73 m ml/min	Benzbromarongabe 100 mg
1/2 Std.								
1	4,95	105	3,50	5,20	3,68	5,46	3,49	
2	4,80	320	10,67	4,05	9,00	12,96	8,55	
3	4,50	490	16,30	3,10	11,22	15,19	10,67	
4	4,55	460	15,30	2,80	9,41	12,88	8,95	
5	4,45	410	13,67	2,65	8,15	10,87	7,75	
6	4,30	435	14,50	2,95	9,95	12,83	9,45	
7	4,10	355	11,83	2,95	8,51	10,47	8,08	
8	4,05	310	10,33	3,45	8,80	10,70	8,36	
9	4,30	360	12,00	3,00	8,36	10,80	7,95	
10	4,35	370	12,33	3,15	8,94	11,66	8,50	
11	4,35	375	12,50	3,20	9,20	11,40	8,74	
12	4,40	380	12,67	3,85	11,10	14,63	10,54	
13	3,60	480	16,00	4,20	18,67	20,16	17,73	
14	3,70	470	15,67	4,10	17,35	19,27	16,49	
15	3,80	480	16,00	4,65	19,58	22,32	18,60	
16	3,25	365	12,16	5,55	20,75	20,25	19,70	

KURVE 5a

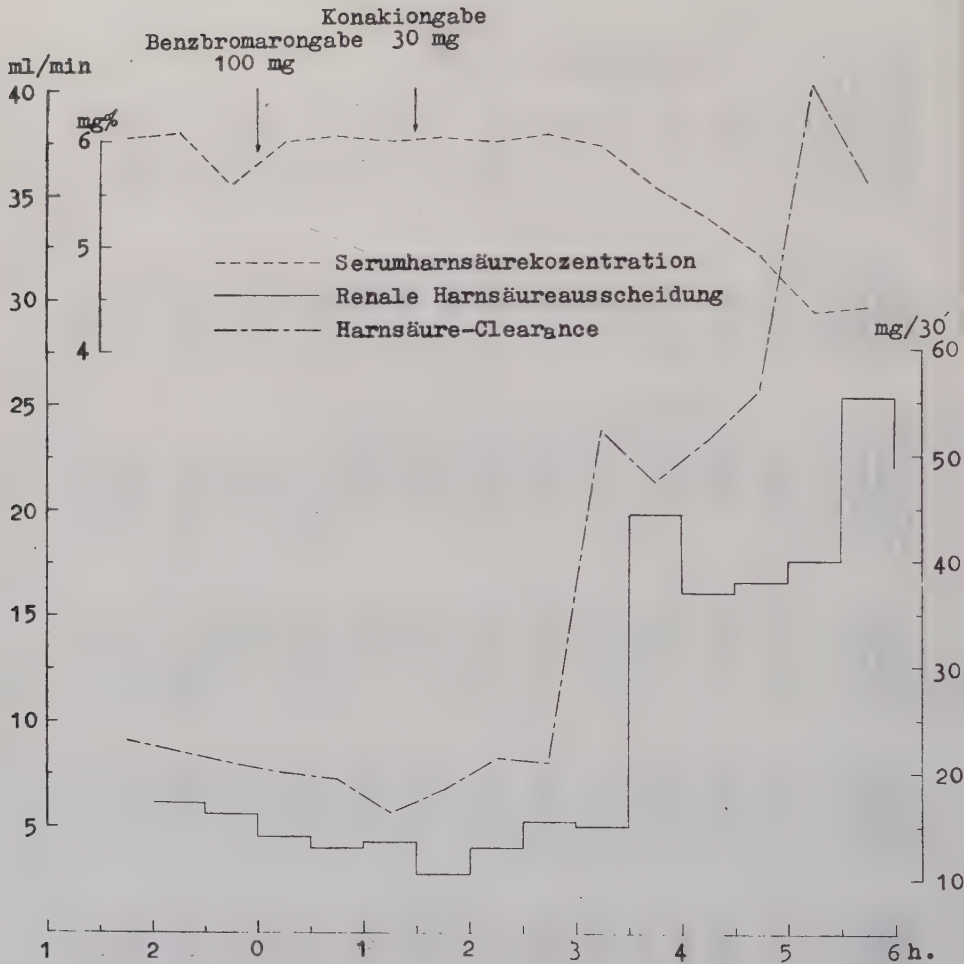


Serumharnsäurespiegel, renale Harnsäureausscheidung und Harnsäure-Clearance nach einmaliger Gabe von 100 mg Benzbromaron bei einer gesunden Versuchsperson (S. H.).

TABELLE 5b

Zeit 1/2 Std.	Serum- harnsäure mg%	Urin- volumen ml/30'	Urin- volumen ml/min	Urin- harnsäure mg%	Harnsäure- Clearance ml/min	Urin- harnsäure- menge mg/30'	Harnsäure- Clearance bezog. auf, K ₀ 1,73 m ml/min	Benzbromarongabe		Konakiongabe	
								100 mg	30 mg	100 mg	30 mg
1	6,05	70	2,33	20,90	8,06	14,63	7,66				
2	6,05	280	9,33	6,20	9,56	17,36	9,09				
3	6,10	510	17,00	3,20	8,90	16,32	8,46				
4	5,60	500	16,68	2,80	8,33	14,00	7,92				
5	6,00	480	16,00	2,70	7,76	12,96	7,48				
6	6,05	510	17,00	2,65	7,50	13,51	7,13				
7	6,00	485	16,16	2,14	5,95	10,43	5,66				
8	6,05	470	15,67	2,75	7,11	12,92	6,76				
9	6,00	475	15,82	3,25	8,58	15,44	8,14				
10	6,05	235	7,82	6,35	8,36	14,92	7,95				
11	5,95	235	7,82	18,95	24,90	44,53	23,65				
12	5,55	325	10,82	11,40	22,20	37,05	21,12				
13	5,25	290	9,67	13,15	24,36	38,13	23,15				
14	4,90	180	6,00	22,15	27,10	39,87	25,76				
15	4,35	335	11,17	16,55	42,15	55,44	40,05				
16	4,40	350	11,67	14,00	37,25	49,00	35,40				

KURVE 5b



Serumharnsäurespiegel, renale Harnsäureausscheidung und Harnsäure-Clearance bei gleicher Versuchsperson nach einmaliger Gabe von 100 mg Benzbromaron sowie 30 mg Konakion (S. H.).

C. ERGEBNISSE

Die wesentlichen Ergebnisse sind in den Tabellen 1a+1b, 2a+2b, 3a+3b, 4a+4b, 5a+5b sowie in den Kurven 1a+1b, 2a+2b, 3a+3b, 4a+4b und 5a+5b dargestellt. Bei Versuchsperson K. S. kommt es nach oraler Verabreichung von 100 mg Benzbromaron nach einer Stunde zu einem Anstieg der Harnsäureclearance von 7,45 ml/min auf 12,0 ml/min. Der Maximalwert von 62 ml/min wird nach $3\frac{1}{2}$ Std. erreicht.

Wird unter denselben Bedingungen bei derselben Versuchsperson der Versuch wiederholt und $1\frac{1}{2}$ Std. nach Benzbromarongabe 25 mg Vitamin-K₁ intravenös injiziert, so kommt es bei dieser Versuchsperson zu einem Anstieg der Harnsäureclearance erst nach $3\frac{1}{2}$ Std. Die wiederholte intravenöse Gabe von 20 mg Vitamin-K₁ 3 Std. nach oraler Benzbromarongabe führt jedoch zu keiner weiteren Beeinflussung der Harnsäureclearance.

Bei Versuchsperson H-J. M. wurde nach Vitamin-K₁-Gabe ebenfalls im Vergleich zur Kontrollperiode ein verzögerter Anstieg der Harnsäureclearance

beobachtet, der zeitliche Unterschied war jedoch im Vergleich zur Versuchsperson K. S. geringer. Keine Beeinflussung der Harnsäureclearance durch Vitamin-K₁ wurde bei Versuchsperson F. H. beobachtet, die Benzbromarondosis betrug bei dieser Versuchsperson nur 50 mg.

Bei Versuchsperson K. H. stieg die Harnsäureclearance im Kontrollversuch nach oraler Verabreichung von 100 mg Benzbromaron nach 1 $\frac{1}{2}$ Std. an. Die Wiederholung dieses Versuchs mit Vitamin-K₁-Gabe von 30 mg führte jedoch erst nach ca. 3 Std. zu einem Anstieg der Harnsäureclearance.

Die relativ niedrige Harnsäureclearance bei dieser Versuchsperson im Kontrollversuch beruht möglicherweise auf einer verminderten Resorption von Benzbromaron.

Bei Versuchsperson S. H. trat der Anstieg der Harnsäureclearance im Kontrollversuch aus nicht geklärten Gründen später auf als in dem Versuch mit zusätzlicher Vitamin-K₁-Gabe.

D. DISKUSSION

In den letzten Jahren wurde von verschiedenen Seiten (1,2,3,9,16,23) eine Zunahme der renalen Harnsäureausscheidung nach Gabe von Benzofuranderivaten beschrieben. Strukturell stehen diese Verbindungen einer Reihe weiterer Arzneimittel mit urikosurischer Wirksamkeit nahe, auf deren Ähnlichkeit schon 1960 hingewiesen wurde (21). Da einige der Verbindungen als Antagonisten des Vitamins K in der Prothrombinsynthese bekannt sind bzw. Vitamin K deren urikosurische Wirkung aufheben kann, kommt über die Feststellung eines gemeinsamen pharmakologischen Wirkungsprinzipes hinaus den Stoffgruppen beträchtliches biochemisches Interesse zu.

Sougin-Mibashan und Horwitz (18) beobachteten im Jahre 1955 bei einem hyperurikämischen Patienten ein bis zwei Tage nach Einleitung einer Antikoagulantientherapie mit Äthylbiscumacetat (Tromexan[®]) eine Normalisierung der Serumharnsäurekonzentration. Nach näherer Überprüfung der Wirkung dieses Vitamin K-Antagonisten auf die Serumharnsäure stellte man fest, daß eine einmalige orale Dosis von 1,2 - 1,8 g Äthylbiscumacetat schon 1-2 Stunden nach

Verabreichung zur Senkung des Harnsäurespiegels und zu einem ausgeprägten Anstieg der Harnsäureclearance führt.

3 Jahre später machten Hansen und Holten (5) sowie Dreyfuss und Czaczkes (4) die gleichen Beobachtungen bei Medikation von Bishydroxycumarin (Dicumarol^R). Während Hansen und Holten eine orale Anfangsdosis von 500-750 mg verabreichten, stellten Dreyfuss und Czaczkes schon nach 25-200 mg Bishydroxycumarin eine vermehrte Harnsäureausscheidung fest. Nach Gabe von Acenocumarol (Sintrom^R) wird ein Anstieg der Harnsäureclearance erreicht (6). Dagegen besitzt Phenprocumarol (Marcumar^R) nur einen geringen urikosurischen Effekt (15). Pasero und Masini (10,11) haben von der urikosurischen Wirkung der Cumarinderivate ausgehend, weitere Vitamin-K-Antagonisten geprüft und gefunden, daß auch einige Indandionderivate die Harnsäureausscheidung steigern. Daß urikosurische und hypoprothrombinämische Wirkung nicht immer in gleicher Intensität auftreten, zeigte sich noch deutlicher als bei den Cumarinderivaten. So können Strukturveränderungen, die zu einer Senkung des Quick-Wertes führen, den urikosurischen Effekt praktisch unbeeinflußt lassen.

Pasero (15) stellte zwei Stunden nach oraler Gabe von 200 mg 2-Phenylindandion eine Erhöhung der Harnsäureclearance von 10,31 ml/min auf 19,21 ml/min fest, während bei gleicher hypoprothrombinämischer Wirksamkeit nach Einnahme von 7 mg Bromindion

2-(4-Bromphenyl)-indandion innerhalb derselben Zeit die Harnsäureclearance von 9,91 ml/min nur auf 12,00 ml/min anstieg. Wenn das Brom in den Indandionkern (2-Phenyl-5-brom-indandion) eingeführt wird, geht die hypoprothrombinämische Wirkung verloren, der urikosurische Effekt bleibt erhalten (12).

Das Zoxazolamin, dessen urikosurische Eigenschaft von Reed und Mitarbeitern (17) beschrieben wurde, ist dem 2-Phenyl-5-brom-indandion strukturell ähnlich. Diese Autoren stellten bei einem Gichtkranken nach mehrtägiger oraler Einnahme von 500-750 mg Zoxazolamin einen Abfall der Serumharnsäure von 10,5 mg/100 ml auf 4,5 mg/100 ml fest.

Die urikosurische Wirkung von Äthylbiscumaracetat, 2-Phenylindandion, Acenocumarol und Phenprocumarol wird von Vitamin-K gehemmt, dagegen soll 2-Phenyl-5-brom-indandion durch Vitamin-K nicht beeinflusst werden (13). Bei den anderen aufgeführten Verbindungen ist die Frage eines renalen Antagonismus noch nicht geprüft.

Bei der renalen Harnsäureausscheidung ist über den molekularen Wirkungsmechanismus der aufgezählten Substanzen bzw. des Vitamin-K nichts bekannt. Man nimmt an, daß die Urikosurika die Harnsäurerückresorption, eventuell sogar den gesamten tubulären Harnsäuretransport hemmen. Zusammenfassung b. Zöllner (22). In diesen Transportvorgängen könnte Vitamin-K eine Rolle spielen. Gestützt wird diese Hypothese durch die Feststellung einer Erhöhung der Harnsäureclearance beim Vitamin-K-Mangel des Verschlußikterus (14). Strukturell ähnlich sind den Cumarinderivaten und dem Zoxazolamin auch einige Benzofuranderivate. Benzaron, Benziodaron und Benzbromaron steigern die renale Harnsäureausscheidung; Benzaron besitzt gegenüber den halogenierten Derivaten nur einen geringen urikosurischen Effekt. Dellbarre und Mitarbeiter (3) stellten bei 3 Personen zwei Stunden nach oraler Gabe von 400 mg Benzaron einen Anstieg der Harnsäureclearance von durchschnittlich 8,55 ml/min auf 22,18 ml/min fest, während die gleiche Dosis Benziodaron bzw. Benzbromaron zum selben Zeitpunkt die Harnsäureclearance von im Mittel 9,50 ml/min

auf 40,57 ml/min bzw. von 8,09 ml/min auf 32,83 ml/min erhöht. Im Vergleich zu Benzbromaron besitzt Benziodaron über einen kürzeren Zeitraum gegeben eine stärkere urikosurische Wirkung (3,24). Dagegen soll in der Langzeittherapie von Hyperurikämie-Patienten mit und ohne Gicht die Wirkung von Benzbromaron der von Benziodaron gleichgestellt, wenn nicht überlegen sein (7).

Bei einer gesunden Person setzt mit einer Dosierung von 100 mg Benzbromaron oral nach durchschnittlich $3 \frac{1}{4}$ Stunden die Senkung des Serumharnsäurespiegels ein (24). Innerhalb der ersten 24 Stunden (8,24) vollzieht sich der größte Abfall. Ihm entspricht ein Anstieg der Harnsäureausscheidung im Urin.

Am ersten Tag kann dabei bei Gesunden die renale Harnsäuremehrausscheidung größer als die errechnete Abnahme des Harnsäurepools sein (24). Dabei können zur Erklärung eine Verminderung der enteralen zugunsten der renalen Harnsäureausscheidung und eventuell eine Blockierung der enteralen Harnsäure-Elimination durch Benzbromaron herangezogen werden. Unter urikosurischer Therapie kann bei Patienten mit Gicht und bei Hyperurikämikern eine Harnsäuremehr-

ausscheidung, die größer als die errechnete Poolabnahme ist, auch auf eine Mobilisation von Harnsäure aus den Ablagerungen (Gelenke, Tophi) zurückgeführt werden (20). Allerdings wollen Sternon und Mitarbeiter nach Gabe von Benzbromaron bei einem Gichtkranken trotz ausgeprägter Verminderung der Serumharnsäure nur eine geringe Harnsäuremehrausscheidung im Urin gefunden haben.

Ausgehend von den Beobachtungen der erwähnten Autoren und der strukturellen Ähnlichkeiten vom Benzbromaron mit Vitamin-K haben wir den Einfluß des letzteren auf die Harnsäureclearance geprüft.

Nach diesen Beobachtungen von verschiedenen Autoren, s.o., wurde bei dieser Arbeit, wie bereits erwähnt, versucht, mögliche antagonistische Beziehungen zwischen den Benzofuranderivaten und Vitamin-K₁ bezüglich der Harnsäureclearance aufzuklären.

Dabei konnte folgendes festgestellt werden:

Wie aus Kurve 1a und 1b hervorgeht, setzt sich die Erhöhung der Harnsäureclearance nach Injektion von Vitamin-K um ca. 1 1/2 - 2 Stunden später ein.

Andererseits steigt die Harnsäureclearance bei der 2. Vitamin-K-Verabreichung ohne irgendwelche Veränderungen weiter an. Gleiche Beobachtungen gehen auch aus Kurve 2a und 2b hervor. Eine Verzögerung

der Harnsäureclearance ist aus den Kurven 3a und 3b nicht zu ersehen. Eine geringe Verzögerung des Anstiegs der Harnsäureclearance ist auch bei Versuchspersonen F.H. (Kurven 4a und 4b) zu erkennen.

Insgesamt scheint der Anstieg der Harnsäureclearance nach Benzbromarongabe durch zusätzliche intravenöse Vitamin-K-Gabe verzögert zu werden.

Das Zahlmaterial reicht jedoch noch nicht aus, um hier eine endgültige Beurteilung abzugeben.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 5 Versuchspersonen wurde der Einfluß von Vitamin-K₁ auf die durch Benzbromaron hervorgerufene Erhöhung der Harnsäureclearance geprüft. Dabei konnte folgendes festgestellt werden. Bei 4 Versuchspersonen trat der Anstieg der Harnsäureclearance nach zusätzlicher intravenösen Vitamin-K₁-Gabe im Vergleich zum Kontrollversuch mit Benzbromaron allein verzögert ein. Bei einer Versuchsperson konnte diesbezüglich kein Unterschied festgestellt werden. Das vorliegende Zahlenmaterial ist jedoch nicht ausreichend, um hier eine endgültige Beurteilung abzugeben.

Herrn Professor Dr.Zöllner danke ich für das Thema meiner Arbeit und die Möglichkeit an der Poliklinik der Universität München meine Experimente durchführen zu können.

Besonders möchte ich Herrn Priv.Doiz.Dr.W.Gröbner für seine Hilfe, die er mir stets gewährte, danken.

Literatur

- (1) Delbarre, F., C. Auscher, B. Amor: Action uricosurique de certains dérivés du benzofuranne. *Bull. Soc. méd. Hop. Paris* 116 (1965), 1193.
- (2) Delbarre, F., C. Auscher, B. Amor: Action uricosurique et antigoutteuse de certains dérivés du benzofuranne. *Presse Méd.* 73 (1965), 2725.
- (3) Delbarre, F., C. Auscher, J. L. Oliver, A. Rose: Traitement des hyperuricémies et de la goutte par des dérivés du benzofuranne. *Sem. Hop. Paris* 43 (1967), 1127.
- (4) Dreyfuss, F., J. W. Czaczkes: The uricosuric action of Bishydroxyxoumarin (dicumarol). *Arch. intern. Med.* 102 (1958), 389.
- (5) Hansen, O. E., C. Holten: Uricosuric effect of dicumarol. *Lancet* 1958/I, 1047.
- (6) Kusus, T.: Harnsäureclearance bei Leberkrankheiten und ihre Beeinflussung mit Vitamin K. *Inaugural-Dissertation*, München 1965.
- (7) Masbernard, A., P. Francoz: Zur uricosurischen Wirkung des Benzbromaron. *Therapiewoche* 19 (1969), 1553.
- (8) Mertz, D. P.: Veränderungen der Serumkonzentration von Harnsäure unter der Wirkung von Benzbromaronum. *Münch. med. Wschr.* 111 (1969), 491.
- (9) Nivet, M., J. Marcovici, P. Laurelle, Mme Farah: Note préliminaire sur l'action d'un benzofuranne sur l'uricémie. *Bull. Soc. méd. Hop. Paris* 116 (1965), 1187.
- (10) Pasero, G., G. Masini: Sull'azione uricurica degli antiprotrombinici di sintesi. *Boll. Soc. med.-chir. Pisa* 25 (1957), 124.
- (11) Pasero, G., G. Masini: Sull'azione uricurica degli antiprotrombinici di sintesi. *Arch. E. Maragliano Pat. Clin.* 14 (1958), 297.
- (12) Pasero, G., N. Marini: Sull'azione uricurica del 2-fenil-5-bromo-1, 3-indandione. *Gazz. med. ital.* 117 (1958), 561.
- (13) Pasero, G., N. Marini: Influenza della vitamina K sull'azione uricurica del 2-fenil-5-bromo-1, 3-indandione. *Boll. Soc. med.-chir. Pisa* 26 (1958), 321.
- (14) Pasero, G., G. Masini: L'ipouricemia negli itteri colurici. *Minerva med.* 49 (1958), 3155.
- (15) Pasero, G.: Über die urikosurische Wirkung anti-prothrombinämischer Substanzen und einiger neuer Indandion-derivate. *Dtsch. med. Wschr.* 85 (1960), 854.
- (16) Podevin, R., F. Paillard, C. Amiel, G. Richet: Action de la Benziodarone sur l'excrétion renale de l'acide urique. *Rev. franc. Etud. clin. biol.* 12 (1967), 361.

- (17) Reed, E.B., T.V.Feichtmeir, F.M.Wilett:
Zoxazolamine- a Potent uricosuric agent. New Engl.
J.Med. 258(1958), 894.
- (18) Sougin-Mibashan, R., M.Horwitz: The uricosuric
action of ethylbiscoumate. Lancet 1955/I, 1191.
- (19) Sternon, J., P.Kochelleff, E.Couturier, E.Balasse,
P.van den Abeele: Effet hypouricémiant de la benz-
bromarone. Etude de 24 cas. Acta clin.belg.22 (1967),
285.
- (20) Talbott, J.H.: Die Gicht (Stuttgart 1967).
- (21) Zöllner, N.: Moderne Gichtprobleme, Ätiologie,
Pathogenese, Klinik.Ergebn. inn.Med.Kinderheilk. 14
(1960), 321.
- (22) Zöllner, N.: Die Gichtniere. In: Schwiegk, H.
(Hrsg.) : Handbuch der inneren Medizin, Bd. VIII/3
(Berlin-Heidelberg-New-York 1968), S.77.
- (23) Zöllner, N., G.Stern, W. Gröbner, W.Dofel: Über
die Senkung des Harnsäurespiegels im Plasma durch
Benzbromaronum. Klin.Wschr. 46 (1968), 1318.
- (24) Zöllner, N., W.Dofel, W.Gröbner: Die Wirkung
von Benzbromaronum auf die renale Harnsäureausscheidung
Gesunder. Klin.Wschr. 47 (1969).
- (25) Praetorius, E. und H. Poulsen, Scand. J. Clin.
Laborat. Invest. 5, 273 (1953).
- (26) Zöllner N. Eine einfache Modifikation der enzymat.
Harnsäurebestimmung. Zeitschrift für Klinische Chemie
1. Jahrgang, Heft 6, Dezember 1963. S. 178 bis 182

L E B E N S L A U F

Am 30.3.43. wurde ich, Djawad Dadasch, als Sohn der Eheleute Abbas und Osra Dadasch, geborene Sadeghi, in Teheran/Iran geboren. Ich besuchte vom 21.10.51 bis zum Abschluß der sechsten Klasse die Volksschule Sadat in Teheran. Anschließend trat ich in die Oberschule Gharib über. Die fünfte und sechste Klasse absolvierte ich an der Oberschule Elmieh in Teheran, die ich im Juni 1963 mit dem Abschlußzeugnis verließ.

Am 27.1.1964 kam ich nach München. Vom 2.3.64 bis 30.7.64 besuchte ich die Grundstufe und die Unterstufe der Deutschkurse der Universität München. Ab 4. November 1964 absolvierte ich für zwei Semester das Studienkolleg München. Nach der Abschlußprüfung begann ich im Wintersemester 1965/66 das Medizinstudium. Nach Abschluß des zweiten Semesters nahm ich mit Erfolg am Vorphysikum teil, im Sommersemester 1968 bestand ich das Physikum.

Das Staatsexamen legte ich am 15. Februar 1972 ab.

